

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی قزوین
پایان نامه جهت اخذ دکترای تخصصی اطفال

عنوان:

**تأثیر فنوباریتال در دوزهای متفاوت بر مدت بستری نوزادان ایکتریک غیر
همولیتیک تحت فتوتراپی**

استاد راهنما:

دکتر منوچهر مهران

استاد مشاور:

دکتر سونیا اویسی

تحقیق و نگارش:

دکتر نفیسه عطائی

سال ۱۳۹۵

بسم الله

با تشکر و سپاس فراوان

از زحمات استاد ارجمند

اقای دکتر مهران و سرکار خانم دکتر اویسی

که با توصیه ها و راهنمایی های بیدریغشان در تمام مراحل انجام پایان نامه

بهره مندم ساختند

تقدیم به پدرم

اسطوره صلابت و کرامت

و تقدیم به مادرم

اسوه فداکاری و پاکی

این دو فرشته مهربان

که همچون ستاره ای درخشنده بر سنگفرش آسمان ،

راه صبر و تلاش را از برایم نمایاندند

تقدیم به خواهر و برادرم

انان که در تمامی روزهای غربت و اندوه،

ترنم صدایشان موسیقی دلپذیر باران بود

و وجود پر مهرشان گرمابخش لحظه لحظه زندگیم می باشد

تقدیر و تشکر از

کارکنان واحد حمایت از توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان قدس

فهرست مطالب

فصل اول

۱-۱. مقدمه و بیان مساله.....	۲
۱-۲. اهداف مطالعه.....	۵
۱-۲-۱. هدف کلی.....	۵
۱-۲-۲. اهداف جزئی.....	۵
۱-۲-۳. اهداف کاربردی.....	۶
۱-۳. فرضیات پژوهش.....	۶
۱-۴. تعریف واژه‌ها.....	۷
۱-۵. محدودیت‌های پژوهش.....	۷

فصل دوم

۲-۱. تعریف.....	۹
۲-۲. بروز و شیوع.....	۹
۲-۳. اتیولوژی و عوامل خطر.....	۹
۲-۴. تشخیص.....	۱۰
۲-۵. درمان.....	۱۰
۲-۶. پیش‌آگهی.....	۱۱
۲-۷. مروری بر مطالعات صورت گرفته.....	۱۱

فصل سوم

۳-۱. نوع پژوهش.....	۲۰
۳-۲. جامعه پژوهش.....	۲۰
۳-۳. متغیرها.....	Error! Bookmark not defined.
۳-۴. روش انتخاب و حجم نمونه.....	Error! Bookmark not defined.
۳-۵. ابزار جمع‌آوری اطلاعات.....	۲۲
۳-۶. روش اجرای پژوهش.....	۲۳
۳-۷. شرایط نمونه‌ها.....	۲۳
۳-۸. روش تجزیه و تحلیل.....	۲۴
۳-۹. ملاحظات اخلاقی.....	۲۴

فصل چهارم

۴-۱. نتایج..... ۲۶

۴-۲. جداول..... ۲۸

فصل پنجم

۵-۱. بحث و نتیجه گیری..... ۳۴

۵-۲. پیشنهادات..... ۳۸

۵-۳. چکیده انگلیسی..... ۳۹

۵-۴. منابع..... ۴۰

۵-۵. نمونه پرسشنامه..... ۴۳

۵-۶. نمونه فرم رضایت نامه..... ۴۴

چکیده فارسی

عنوان طرح: تأثیر فنوباریتال در دوزهای متفاوت بر مدت بستری نوزادان ایکتریک غیر همولیتیک تحت فتوتراپی.

مقدمه: هایپر بیلی روبینمی یک مشکل شایع در نوزادان تازه متولد شده است که در صورت عدم مداخله درمانی، می تواند در اشکال شدید به کرنیکتروس منتهی شود. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر فنوباریتال در درمان هایپر بیلی روبینمی غیر کونژوکه در نوزادان ترم بود.

روش بررسی: در این کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده، تعداد ۹۰ نوزاد ترم مبتلا به هایپر بیلی روبینمی غیر مستقیم که کاندیدای درمان فتوتراپی بودند، به طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند: گروه (۱) ۱۰ mg/kg فنوباریتال در روز اول و ۵ mg/kg در روزهای بعد تا زمان ترخیص همراه با فتوتراپی؛ گروه (۲) روزانه ۳/۵ mg فنوباریتال تا زمان ترخیص همراه با فتوتراپی؛ گروه (۳) فتوتراپی. سطح بیلی روبین توتال در زمان ورود به مطالعه، ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از شروع درمان اندازه گیری شد.

نتایج: مشخصات اولیه (جنس، سن، وزن و سن حاملگی) در سه گروه مشابه بود. کاهش سطح بیلی روبین در هر دو گروه ۱۰ mg/kg و ۳/۵ mg/day فنوباریتال در مقایسه با گروه فتوتراپی معنادار بود (به ترتیب: $P=0/031$ و $P=0/025$). اما اختلاف معناداری بین دو گروه ۱۰ mg/kg و ۳/۵ mg/day فنوباریتال وجود نداشت. تفاوتی بین طول مدت بستری نوزادان در سه گروه مشاهده نشد ($P=0/231$).

نتیجه گیری، بحث و پیشنهادات: اگر چه فنوباریتال همراه با فتوتراپی موجب کاهش بیشتر سطح بیلی روبین توتال سرم می شود، اما هیچ تاثیری بر روی طول مدت بستری ندارد. هیچ تفاوتی بین اثرات دوزهای مختلف فنوباریتال مشاهده نشد.

واژه های کلیدی: فنوباریتال، فتوتراپی، هایپر بیلی روبینمی.

فصل اول

مقدمه و بیان مساله

اهداف مطالعه

فرضیات پژوهش

تعریف واژه‌ها

محدودیت‌های پژوهش

۱-۱. مقدمه و بیان مساله

هایپر بیلی‌روبینمی یک مشکل شایع پزشکی در دوران نوزادی است که حدود ۶۰ درصد از نوزادان ترم به سمت هایپر بیلی‌روبینمی غیر همولیتیک می‌روند. حدود ۱۰-۶ درصد از نوزادان با هایپر بیلی‌روبینمی شدید نیاز به درمان پیدا می‌کنند. هایپر بیلی‌روبینمی در نوزادان به دو صورت ایجاد می‌شود: هایپر بیلی‌روبینمی کونژوگه و غیر کونژوگه، که نوع غیر کونژوگه در نوزادان شایع‌تر می‌باشد. در طی اولین هفته زندگی تمام نوزادان، سطح بیلیروبین سرم از میزان استاندارد بالغین افزایش می‌یابد. بیشتر از ۶۰ درصد نوزادان ترم و ۸۵-۸۰ درصد نوزادان پره ترم ایکتر قابل مشاهده دارند (۴-۱). بسیاری از موارد زردی، خوش‌خیم هستند، اما به خاطر وجود پتانسیل سمی بیلی‌روبین، نوزادان باید مانیتور شوند تا مشخص شود چه کسانی ممکن است به سمت هایپر بیلی‌روبینمی شدید که در موارد نادر باعث آنسفالوپاتی حاد یا کرنیکتروس می‌شود، پیشرفت کنند (۵).

زردی معمولاً به صورت سفالوکودال پیشرفت می‌کند، یعنی از صورت شروع می‌شود و با افزایش سطح سرمی بیلیروبین، به شکم و پاها می‌رسد. از روی معاینه بالینی به قطعیت نمی‌توان سطح سرمی را تخمین زد. تکنیک‌های غیر تهاجمی جهت اندازه‌گیری بیلی‌روبین از طریق پوست (TcB) را که ارتباط مناسبی با سطوح خونی دارند، می‌توان در غربالگری نوزادان بکار برد. ولی در بیماران دارای مقادیر بالا که زردی پیشرونده داشته، علایم یا خطر همولیز و سپسیس دارند، باید سطح خونی بررسی شود (۳).

یکی از عوارض مهم هایپر بیلی روبینمی در نوزادان، کرنیکتروس می باشد. کرنیکتروس اگر چه نادر است، اما هنوز ممکن است اتفاق بیفتد؛ ولی تقریباً همیشه می توان از آن پیشگیری کرد. کرنیکتروس یک آسیب مغزی است که توسط رسوب بیلی روبین غیر کونژوگه در بازال گانگلیا و هسته های ساقه مغز ایجاد می شود که در هر دو حالت هایپر بیلی روبینمی حاد و مزمن اتفاق می افتد (۶).

علائم کرنیکتروس حاد (آنسفالوپاتی حاد بیلی روبین) شامل سه فاز می باشد: فاز ۱ (در اولین روزهای زندگی): کاهش سطح هشیاری، هایپوتونی، بد شیر خوردن و تشنج؛ فاز ۲ (وسط هفته اول): هایپرتونی عضلات باز کننده، رتروکولی (قوس دار شدن گردن) یا اپیستوتونوس (قوس دار شدن کمر و پشت ستون فقرات) و یا هر دو؛ فاز ۳ (در نوزادان با سن بیش از یک هفته): هایپرتونی یک علامت شایع است. علائم آنسفالوپاتی مزمن بیلی روبین در سال اول زندگی شامل: هایپوتونی، رفلکس های تاندونی عمقی فعال، رفلکس اجباری تونیک-نک و تأخیر در توانایی های حرکتی، و بعد از سال اول زندگی شامل: اختلالات حرکتی (کره آتتوز، بالیسموس، ترمور)، خیرگی به سمت بالا و کاهش شنوایی حسی - عصبی می باشد (۳).

با توجه به عوارض مهم و غیر قابل جبران هایپر بیلی روبینمی در نوزادان، درمان زردی از اهمیت بسیاری برخوردار است. هدف درمان در هایپر بیلی روبینمی نوزادی، پیشگیری از اثرات توکسیک بیلی روبین می باشد (۷-۸). فتوترابی و تعویض خون از درمان هایی هستند که به طور گسترده در زردی نوزادان استفاده می شوند (۹). فتوترابی شایع ترین درمان زردی است. هنگام مواجهه پوست نوزادان با نور، به خصوص نور آبی، بیلی روبین به موادی تجزیه می شود که آسان تر از طریق ادرار و مدفوع دفع می شوند. در صورتی که فتوترابی شدید در کاهش سطح بیلی روبین به مقادیر بی خطر موفق نباشد و اگر خطر کرنیکتروس بیش از خطرات تعویض خون باشد، تعویض خون با حجم دو برابر صورت می گیرد (۳). درمان های دارویی که بدین منظور پیشنهاد شده است شامل: متالوپورفیرین، ایمونوگلوبولین داخل وریدی و فنوباربیتال می باشد (۱۱-۱۰). متالوپورفیرین دارویی است که هم در

پیشگیری و هم در درمان موثر می‌باشد. مکانیسم آن از طریق مهار تولید هم اکسیژناز است، ولی هنوز توسط سازمان غذا و داروی آمریکا تأیید نشده است. (۱۲) ایمونوگلوبولین داخل وریدی درمان کمکی هایپر بیلی روبینمی ناشی از بیماری‌های همولیتیک ایزوایمیون است. استفاده از آن هنگامی توصیه می‌شود که علی‌رغم انجام حداکثر اقدامات، از جمله فتوتراپی، سطح بیلیروبین به مقادیر تعویض خون برسد (۳، ۱۳). یکی از داروهایی که در هایپر بیلی روبینمی نوزادی استفاده می‌شود، مخصوصاً اگر همولیز وجود نداشته باشد، فنوباربیتال است. فنوباربیتال یک دارویی است که به طور گسترده استفاده می‌شود و تأثیر آن از طریق تقویت فعالیت آنزیمی است که نتیجه آن افزایش بیلی روبین کونژوگه است (۱۴). فنوباربیتال یک داروی ضد تشنج بوده و به عنوان یک داروی انتخابی در درمان سندرم کریگلر-نجار تیپ ۲ اتوزومال غالب مورد استفاده قرار می‌گیرد. مکانیسم آن از طریق تأثیر بر روی آنزیم گلوکوروئیل ترانسفراز و افزایش عملکرد آن است. فنوباربیتال سطح بیلی روبین غیر کونژوگه را از طریق افزایش ترشح کبدی کاهش می‌دهد (۱۵).

علل تولید بیلی روبین غیر کونژوگه شامل موارد زیر است: ۱. افزایش تولید در اثر همولیز، پلی سیتمی، خونریزی داخلی، کاهش عمر گلبول‌های قرمز در اثر نارسایی، ...؛ ۲. کاهش کلیرانس کبدی به دلیل کمبود مادرزادی آنزیم ترانسفراز کبدی یا مهار آنزیم توسط بعضی داروها، ...؛ ۳. کاهش جریان انتروپاتیک بیلی روبین غیر کونژوگه. پس از تولید بیلی روبین از لیز هم، بیلی روبین غیر کونژوگه به داخل کبد منتقل می‌شود. در داخل کبد، آنزیم بیلی روبین UDP-گلوکوروئیل ترانسفراز، بیلی روبین را به نوع کونژوگه تبدیل می‌کند. بیلی روبین کونژوگه از طریق مجاری صفراوی داخل روده ترشح می‌شود. در داخل روده، بیلی روبین کونژوگه به بیلی روبین غیر کونژوگه هیدرولیز می‌شود که می‌تواند از طریق روده دوباره جذب شود یا از طریق مدفوع دفع شود. بیلی روبین غیر کونژوگه باز جذب شده از طریق سیستم پورت دوباره وارد کبد می‌شود که به این مرحله چرخه انتروپاتیک گفته می‌شود. فنوباربیتال هر سه مرحله جذب و ترشح در کبد، کونژوگاسیون کبدی و ترشح کبدی بیلی روبین را

تقویت می‌کند (۱۶). عوارض جانبی این دارو شامل تهوع، استفراغ، راش پوستی و خواب آلودگی می‌باشد.

با توجه به شیوع بالای زردی و اینکه زردی شایع‌ترین علت بستری مجدد نوزادان در بیمارستان می‌باشد، و با در نظر گرفتن عوارض بسیار مهم و جدی هایپر بیلی‌روبینمی، به ویژه اثرات توکسیک آن بر مغز، و همچنین عوارض فتوتراپی و تعویض خون مثل عفونت، دهیدراتاسیون و مرگ نوزادی از یک سو و به علت هزینه‌بر بودن اقدامات فوق برای خانواده‌ها و همچنین محدودیت امکان بستری نوزادان در بیمارستان به دلیل کمبود تخت، مشکلات اقتصادی خانواده‌ها و افزایش بار هزینه بر بیمارستان از سوی دیگر، این مطالعه با هدف بررسی اثر فنوباریتال خوراکی بر کاهش مدت بستری نوزادان پایه‌ریزی شد.

۱-۲ اهداف مطالعه

۱-۲-۱ هدف کلی

- تعیین تأثیر دوزهای متفاوت فنوباریتال بر مدت بستری نوزادان ایکتریک غیر همولیتیک تحت فتوتراپی.

۱-۲-۲ اهداف جزئی

- تعیین تغییرات بیلی‌روبین نوزادان ۳ تا ۵ روزه ایکتریک غیرهمولیتیک در گروه دریافت‌کننده فنوباریتال با دوز 10 mg/Kg در مدت بستری.
- تعیین تغییرات بیلی‌روبین نوزادان ۳ تا ۵ روزه ایکتریک غیرهمولیتیک در گروه دریافت‌کننده فنوباریتال با دوز توتال $3/5 \text{ mg}$ در مدت بستری.
- تعیین تغییرات بیلی‌روبین نوزادان ۳ تا ۵ روزه ایکتریک غیرهمولیتیک در گروه غیر دریافت‌کننده فنوباریتال (گروه شاهد) در مدت بستری.
- مقایسه تغییرات بیلی‌روبین نوزادان ۳ تا ۵ روزه ایکتریک غیرهمولیتیک در هر سه گروه.

- تعیین میانگین مدت زمان بستری نوزادان ۳ تا ۵ روزه ایکتریک غیرهمولیتیک تحت فتوتراپی دریافت کننده فنوباریتال با دوز 10 mg/Kg .
- تعیین میانگین مدت زمان بستری نوزادان ۳ تا ۵ روزه ایکتریک غیرهمولیتیک تحت فتوتراپی دریافت کننده فنوباریتال با دوز توتال $3/5 \text{ mg}$.
- تعیین میانگین مدت زمان بستری نوزادان ۳ تا ۵ روزه ایکتریک غیرهمولیتیک تحت فتوتراپی غیر دریافت کننده فنوباریتال (گروه شاهد).
- مقایسه میانگین مدت زمان بستری نوزادان ۳ تا ۵ روزه ایکتریک غیرهمولیتیک تحت فتوتراپی در هر سه گروه.
- مقایسه مدت زمان بستری نوزادان ۳ تا ۵ روزه ایکتریک غیرهمولیتیک تحت فتوتراپی با دریافت فنوباریتال با دوز 10 mg/Kg و $3/5 \text{ mg}$ و شاهد

۳-۲-۱. اهداف کاربردی

در صورت اثبات تاثیر فنوباریتال در کاهش طول مدت درمان و تسریع در ترخیص نوزادان ایکتریک غیرهمولیتیک تحت فتوتراپی، می‌توان با استفاده از این دارو، ضمن کاهش هزینه‌های درمانی خانواده‌ها، میزان نگرانی و اضطراب و زحمت والدین (به ویژه مادر تازه زایمان کرده که باید همراه نوزادش در بیمارستان بماند) را نیز کاهش داد. همچنین، نتایج مثبت این طرح، در شرایط فعلی کمبود تخت و دستگاه‌های فتوتراپی، می‌تواند به کاهش ضریب اشغال تخت‌های بیمارستان کمک کند.

۳-۱. فرضیات پژوهش

- ارتباط مستقیمی بین دریافت فنوباریتال و دوز آن با روند تغییر و کاهش سطح بیلی‌روبین نوزادان در مدت بستری وجود دارد.
- ارتباط معکوسی بین دریافت فنوباریتال و دوز آن با طول مدت بستری نوزادان وجود دارد.

۴-۱. تعریف واژه‌ها

- **زردی یا ایکتر:** عبارت است از زرد رنگ شدن پوست و اسکلرا در نوزادان که به دنبال هیپر بیلی -روبینمی و رسوب بیلی روبین در پوست ایجاد می شود.

۵-۱. محدودیت‌های پژوهش

دوز تجویزی فنوباریتال در این طرح، از نصف دوز ضد تشنجی نیز کمتر بوده، و لذا محدودیتی از نظر کنتراندیکه بودن تجویز دارو و یا رسیدن به سطح توکسیک وجود نداشت. با توجه به اینکه این دارو به صورت خوراکی و با دوز کم مصرف می شد، احتمال بروز دپرسیون تنفسی ناشی از دارو بسیار کم (تقریباً صفر) بود. با این وجود، در صورت مشاهده هر گونه علایم از عوارض احتمالی، اقدامات لازم انجام و نوزاد از مطالعه خارج می شد.

فصل دوم

دانستنی های پژوهش

۱-۲. تعریف

زردی نوزادی عبارت است از زرد رنگ شدن پوست و اسکلرا در نوزادان که به دنبال هیپر بیلی روبینمی و رسوب بیلی روبین در پوست ایجاد می شود (۱۷).

۲-۲. بروز و شیوع

زردی شایع ترین بیماری نیازمند توجه پزشکی در نوزادان است. حدود ۵۰ درصد از نوزادان ترم و ۸۰ درصد از نوزادان پره ترم در هفته اول زندگی خود دچار زردی می شوند. زردی همچنین یک علت شایع بستری مجدد نوزادان پس از ترخیص زود هنگام آنها است. زردی معمولاً ۴-۲ روز پس از تولد ظاهر می گردد و معمولاً بدون نیاز به درمان پس از ۲-۱ هفته برطرف می شود (۱۷).

۳-۲. اتیولوژی و عوامل خطر

زردی زمانی رخ می دهد که بیلی روبین در پوست و غشاهای مخاطی تجمع پیدا کند. در اکثر نوزادان مبتلا به زردی هیچ گونه بیماری زمینه ای وجود ندارد و زردی «فیزیولوژیک» تلقی می شود. زردی فیزیولوژیک به صورت تپیک در روز ۳-۲ تولد ظاهر می گردد و نتیجه افزایش تولید بیلی روبین (ناشی از افزایش توده گلبول های قرمز در گردش خون و کاهش طول عمر آنها) و کاهش ترشح بیلی روبین ناشی از غلظت پایین پروتئین متصل شونده به هپاتوسیت، فعالیت اندک آنزیم گلوکونوزیل ترانسفراز، و افزایش گردش انتروهپاتیک) است که به صورت طبیعی در نوزادان رخ می دهد (۱۷).

احتمال بروز زردی در هفته اول زندگی در نوزادانی که با شیر مادر تغذیه می‌شوند، بیشتر است. تصور می‌شود که این پدیده نوعی زردی فیزیولوژیک تشدید یافته باشد که از دریافت کمتر کالری و افزایش گردش انتروپاتیک بیلی‌روبین نشأت می‌گیرد. زردی غیرکونژوگه طول کشیده (یعنی باقی ماندن زردی فراتر از هفته دوم تولد) نیز در نوزادان تغذیه شده با شیر مادر دیده می‌شود. مکانیسم این سندرم زردی تأخیری ناشی از شیر مادر هنوز به طور کامل مشخص نیست. علل غیر فیزیولوژیک زردی نوزادی عبارتند از: ناسازگاری گروه خونی (سیستم ABO یا Rh)، سایر علل همولیز، سپسیس، کبودی‌ها، و اختلالات متابولیک. سندرم‌های گیلبرت و کریگلر-نجار از جمله علل نادر زردی نوزادی هستند (۱۷).

۴-۲. تشخیص

زردی معمولاً اول در صورت ظاهر می‌شود و سپس با گسترش کودال، به سمت تنه و اندام‌ها پیشرفت می‌کند. با این حال، تخمین چشمی سطح بیلی‌روبین می‌تواند باعث اشتباه شود؛ در نتیجه باید آستانه پایینی برای درخواست سطح سرمی بیلی‌روبین وجود داشته باشد. وسایلی برای اندازه‌گیری سطح بیلی‌روبین از طریق پوست وجود دارد، ولی عموماً از آنها برای مقاصد غربالگری استفاده می‌شود (۱۷).

۵-۲. درمان

فتوتراپی انجام شده به وسیله لامپ‌های متعارف یا فیبر نوری در بیمارستان، زردی نوزادی (سنجیده شده بر حسب سطح سرمی بیلی‌روبین) را در مقایسه با عدم درمان کاهش می‌دهد. در نوزادان دارای وزن تولد بسیار بسیار کم (Extremely Low Birth Weight) در نظر گرفتن یک آستانه پایین برای فتوتراپی (در مقایسه با آستانه بالا) اختلالات تکامل عصبی و ناشنوایی را کمتر می‌کند و سطح سرمی بیلی‌روبین در روز پنجم را نیز کاهش می‌دهد. با این حال، این رویکرد باعث افزایش مدت فتوتراپی می‌شود و اثری نیز بر میزان مرگ و میر یا تعویض خون ندارد. فتوتراپی با

منع نوری نزدیک به پوست (در مقایسه با منع نوری دور) مدت فتوترایی را در نوزادان مبتلا به هیپربیلیروبینمی کاهش می‌دهد. اثربخشی فتوترایی در منزل در مقایسه با فتوترایی در بیمارستان مشخص نیست و مطالعه‌ای برای مقایسه این دو روش در منابع وجود ندارد (۱۷).

اتفاق نظر بر آن است که تعویض خون سطح سرمی بیلیروبین را کاهش می‌دهد و از سکل‌های تکامل عصبی پیشگیری می‌کند؛ ولی مطالعه‌ای در تایید این امر در دست نیست. تعویض خون با مرگ و میری به میزان تخمینی ۳-۴ مورد به ازای هر ۱۰۰۰ نوزاد همراه است و ۵-۱۰ درصد بازماندگان آن دچار سکل دایمی می‌شوند. مشخص نیست که انفوزیون آلبومین در این بیماران مفید باشد. ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIG) در نوزادان پرخطر مبتلا به هیپربیلیروبینمی همولیتیک، نیاز به تعویض خون را کاهش می‌دهد و باعث کاهش سطح سرمی بیلیروبین، کاهش نیاز به فتوترایی، و کاهش مدت بستری در بیمارستان می‌شود. منافع IVIG هم به تنهایی و هم در همراهی با فتوترایی وجود داشته و هیچ گونه عوارض جانبی نیز برای آن گزارش نشده است. با این حال، مشخص نیست که تجویز IVIG بتواند از سکل‌های تکامل عصبی پیشگیری کند (۱۷).

۶-۲. پیش‌آگهی

بیلیروبین غیر کونژوگه در نوزادان می‌تواند از سد خونی- مغزی عبور کند و به صورت بالقوه دارای اثرات سمیت عصبی باشد. آنسفالوپاتی حاد ناشی از بیلیروبین در ابتدا به صورت لتارژی و هیپوتونی است و پس از آن هیپرتونی (رتروکولی و اپیستوتونوس)، بی‌قراری، آپنه و تشنج رخ می‌دهد. عبارت کرنیکتروس در اصل به زرد رنگ شدن هسته‌های عمقی مغز موسوم به عقده‌های قاعده‌ای گلوبوس پالیدوس) اطلاق می‌شود. با این حال، این عبارت برای توصیف نوع مزمن آنسفالوپاتی بیلیروبین نیز به کار می‌رود که در آن علایمی از قبیل فلج مغزی آتتوید، ناشنوایی، عدم امکان نگاه به بالا، و دیسپلازی مینای دندان رخ می‌دهد. این که دقیقاً چه سطحی از بیلیروبین باعث سمیت عصبی می‌شود، مشخص نیست و کرنیکتروس حتی در اتوپسی شیرخوارانی دیده شده که سطح بیلیروبین

چندان بالایی نداشته‌اند. گزارش‌ها حاکی از شیوع مجدد کرنیکتروس در کشورهایی است که این عارضه در آنها تقریباً ریشه‌کن شده بوده؛ که این پدیده عمدتاً به ترخیص زود هنگام نوزادان از بیمارستان منتسب شده است (۱۷).

۷-۲. مروری بر مطالعات صورت گرفته

در مطالعه‌ای که توسط پاشاپور و همکارانش با هدف مقایسه اثر درمانی فنوباریتال و فتوتراپی در درمان هیپربیلی‌روبینمی غیر همولیتیک نوزادان ترم صورت گرفت، ۸۰ نوزاد ترم مبتلا به هیپربیلی‌روبینمی غیر همولیتیک که اندیکاسیون فتوتراپی داشتند، بعد از اخذ رضایت از والدین، به صورت یک در میان به دو گروه تقسیم شدند. بیماران گروه مورد، علاوه بر فتوتراپی، 3 mg/Kg فنوباریتال خوراکی دریافت کردند. سطح سرمی بیلی‌روبین نوزادان هر شش ساعت اندازه‌گیری شد. میانگین سنی گروه مورد و شاهد به ترتیب $2/81 \pm 5/5$ و $4/8 \pm 1/7$ روز بود. مقدار بیلی‌روبین بدو ورود گروه مورد و شاهد به ترتیب $2/89 \pm 19/48$ و $1/66 \pm 18/51$ میلی‌گرم در دسی لیتر محاسبه شد ($P > 0/05$). مقدار کاهش بیلی‌روبین در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد به طور معناداری بیشتر بود ($3 \text{ mg/dl} \pm 10/54$ در $1/99 \text{ mg/dl} \pm 8/60$; $P = 0/001$). تفاوت معنی‌داری بین روزهای بستری گروه مورد و شاهد مشاهده نشد (به ترتیب $2/05 \pm 0/6$ روز در مقابل $2/15 \pm 0/8$ روز). پژوهشگران در پایان این مطالعه چنین نتیجه‌گیری کردند که اگر چه درمان توام فنوباریتال و فتوتراپی موجب کاهش معنادار در سطح بیلی‌روبین سرم نوزادان مبتلا به هیپربیلی‌روبینمی غیر همولیتیک می‌شود، ولی تاثیر معناداری بر روی روزهای بستری نوزادان ندارد؛ لذا تجویز فنوباریتال در ایکترو نوزادان توصیه نمی‌شود (۱۸).

در یک کارآزمایی بالینی که با هدف مقایسه اثربخشی کلوفیرات با فنوباریتال در کاهش هیپربیلی‌روبینمی نوزادی در دانشگاه علوم پزشکی اردبیل انجام شد، تعداد ۶۰ نوزاد ترم به طور تصادفی به دو گروه ۳۰ نفری تقسیم شدند. نوزادان گروه اول، یک دوز کلوفیرات خوراکی به میزان

۱۰۰ mg/kg و نوزادان گروه دوم، یک دوز فنوباربیتال خوراکی به میزان ۵ mg/kg دریافت کردند و سپس هر دو گروه تحت فتوترابی قرار گرفتند. بیلی‌روبین سرم نوزادان در بدو شروع مطالعه، ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از درمان اندازه‌گیری شد. در زمان ورود به مطالعه، میانگین سطح بیلی‌روبین نوزادان گروه فنوباربیتال و کلوفیرات به ترتیب $17/84 \pm 1/02$ mg/dL و $18/04 \pm 0/85$ mg/dL بود. پس از گذشت ۲۴ ساعت از شروع درمان، میانگین سطح بیلی‌روبین نوزادان گروه فنوباربیتال و کلوفیرات به ترتیب به $11/11 \pm 1/27$ mg/dL و $12/55 \pm 1/01$ mg/dL کاهش پیدا کرده بود ($P < 0/0001$). پس از گذشت ۷۲ ساعت از شروع درمان، ۸۳ درصد (۲۵ نفر) از نوزادان گروه فنوباربیتال و ۷۶ درصد (۲۳ نفر) از نوزادان گروه کلوفیرات ترخیص شده بودند ($P < 0/0001$). پژوهشگران در این مطالعه چنین نتیجه‌گیری کردند که افزودن فنوباربیتال در مقایسه با کلوفیرات باعث افت سریعتر بیلی‌روبین و کوتاه شدن مدت بستری نوزادان می‌شود (۱۹).

در مطالعه دیگری که در دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد و با هدف ارزیابی و مقایسه تاثیر فنوباربیتال و کلوفیرات بر روی نوزادان مبتلا به هایپر بیلی‌روبینمی غیر همولیتیک صورت گرفت، تعداد ۹۰ نوزاد واجد شرایط به سه گروه تقسیم شدند. نوزادان گروه اول و دوم، علاوه بر فتوترابی، در زمان ورود به مطالعه، به ترتیب یک دوز خوراکی کلوفیرات به میزان ۱۰۰ mg/kg یا فنوباربیتال به میزان ۵ mg/kg دریافت کردند. نوزادان گروه شاهد تنها تحت فتوترابی قرار گرفتند. سطح بیلی-روبین سرم نوزادان در زمان ورود به مطالعه، ۱۲، ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از شروع درمان اندازه-گیری شد. در تمامی مقاطع زمانی اندازه‌گیری پس از شروع درمان، سطح بیلی‌روبین توتال در هر دو گروه تحت درمان با فنوباربیتال و کلوفیرات پایین‌تر از گروه شاهد بود. به علاوه، مدت زمان بستری و طول مدت فتوترابی در دو گروه کلوفیرات و فنوباربیتال در مقایسه با گروه شاهد کوتاه‌تر بود (به ترتیب: ۱/۵، ۲ و ۲/۶ روز). نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز دو داروی کلوفیرات و فنوباربیتال،

علاوه بر داشتن هزینه- اثربخشی برای بیماران از طریق کاهش طول مدت بستری و فتوترایی، خطرات مرتبط با تعویض خون را نیز کاهش می‌دهد (۲۰).

نتایج مطالعه دیگری که توسط کومار و همکارانش در سال ۲۰۰۲ با هدف بررسی تاثیر تجویز پروفیلاکتیک فنوباریتون بر وقوع زردی نوزادی و نیاز به درمان بر روی ۱۵۰ نوزاد با وزن ۱۴۹۹-۱۰۰۰ گرم انجام شد، نشان داد که تجویز فنوباریتون با دوز ۱۰ mg/kg در ۶ ساعت اول زندگی و سپس ادامه آن با دوز ۵ mg/kg تا روز پنجم زندگی، نیاز به تعویض خون و مدت زمان فتوترایی را کاهش می‌دهد (۲۱).

در یک مطالعه دیگر کابالرو و همکارانش ۳۰ نوزادی را که در اولین هفته زندگی مبتلا به هایپر بیلیروبینمی غیر کونژوگه همولیتیک بودند، انتخاب و به صورت تصادفی به سه گروه تقسیم کردند. گروه اول فنوباریتون، گروه دوم کلوفیرات و گروه سوم دارونما دریافت کردند. سپس هر سه گروه فتوترایی شدند. سطح بیلی روبین توتال و غیر مستقیم در زمان ورود به مطالعه و همچنین، ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از شروع درمان اندازه‌گیری شد. مقدار کاهش بیلی روبین در گروه فنوباریتون و کلوفیرات به صورت معناداری بیشتر از گروه دارونما بود. اختلاف آماری معناداری بین دو گروه فنوباریتون و کلوفیرات مشاهده نشد. پژوهشگران در این مطالعه چنین نتیجه‌گیری کردند که کلوفیرات بدون داشتن اثرات سداثو، به اندازه فنوباریتون در درمان نوزادانی که نیاز به فتوترایی دارند، موثر است (۲۲).

نتایج یک متاآنالیز که با هدف ارزیابی تاثیر فنوباریتون در مدیریت هایپر بیلیروبینمی غیر کونژوگه در طی دو هفته اول زندگی نوزادان پره‌ترم صورت گرفت، نشان داد که سطح بیلی روبین سرم در دریافت کنندگان فنوباریتون به طور معناداری پایین‌تر بود (اختلاف میانگین: ۱/۷۸ mg/dL). به علاوه، طول مدت فتوترایی در دریافت کنندگان فنوباریتون کوتاه‌تر بود (اختلاف میانگین: ۱۴/۷۵ ساعت).

همچنین، نیاز به فتوترایی و تعویض خون در بین نوزادان دریافت کننده فنوباریتال کاهش یافته بود (OR= ۰/۳) (۲۳).

در یک مطالعه دو سو کور که به منظور بررسی تاثیر فنوباریتون بر روی هایپر بیلی روبینمی و فراوانی تعویض خون صورت گرفت، ۱۱۶ نوزاد در قالب دو گروه مورد (۵۶ نوزاد) و شاهد (۶۰ نوزاد) در فواصل زمانی ۸ ساعته، در مجموع ۱۰ دوز ۱ تا ۵ میلی گرمی (بسته به وزن نوزاد) فنوباریتون یا دارونما را به صورت عضلانی دریافت کردند. نتایج مطالعه نشان داد که یک مورد تعویض خون در گروه تحت درمان با فنوباریتون ۱۱ مورد در گروه شاهد صورت گرفت. از روز چهارم، سطح سرمی بیلی روبین نیز در گروه تحت درمان با فنوباریتون به طور معناداری کمتر از گروه شاهد بود (۲۴).

در یک کارآزمایی سه سو کور تصادفی کنترل شده با دارونما که به منظور ارزیابی نقش فنوباریتال در کاهش نیاز به فتوترایی در نوزادان دچار نقص G۶PD در کشور هند صورت گرفت، تعداد ۵۶ نوزاد مبتلا به G۶PD واجد شرایط با سن بارداری بیشتر یا مساوی ۳۴ هفته و وزن هنگام تولد بیشتر یا مساوی ۱۸۰۰ گرم، در طی سه روز اول زندگی به صورت تصادفی تحت درمان با فنوباریتال خوراکی (با دوز روزانه ۵ mg/kg) (۲۷ نوزاد) یا دارونما (۲۹ نوزاد) قرار گرفتند. تا زمانی که روند کاهش سطح بیلی روبین توتال در دو آزمایش تایید می شد، اندازه گیری روزانه آن ادامه می یافت. بر اساس نتایج این مطالعه، در مجموع ۴۴ درصد از نوزادان گروه فنوباریتال و ۴۱ درصد نوزادان گروه دارونما نیاز به فتوترایی پیدا کردند (P= ۱). هیچ اختلاف آماری معناداری در زمینه میزان تعویض خون در بین نوزادان دو گروه فنوباریتال و دارونما مشاهده نشد (۱۸/۵ درصد در برابر ۱۰ درصد؛ P= ۰/۴۶). پژوهشگران در این مطالعه چنین نتیجه گیری کردند که تجویز پروفیلاکتیک فنوباریتال نیاز به فتوترایی یا تعویض خون را در نوزادان مبتلا به نقص G۶PD کاهش نمی دهد (۲۵).

در یک کارآزمایی بالینی که در شهر لندن صورت گرفت، تعداد ۲۴ نوزاد از زمان بروز زردی به مدت سه روز تحت درمان با فنوباریتال خوراکی قرار گرفتند. نوزادان با وزن بالای ۲/۵ کیلوگرم، هر ۸ ساعت ۵ میلی گرم، نوزادان با وزن بین ۱/۷-۲/۵ کیلوگرم، هر ۱۲ ساعت ۵ میلی گرم و نوزادان زیر ۱/۷ کیلوگرم، روزانه ۵ میلی گرم فنوباریتال دریافت می کردند. ۲۷ نوزاد نیز به همین میزان دارونما دریافت کردند. پس از گذشت ۲۴ ساعت از شروع درمان، اختلاف اندک، اما معناداری بین سطح بیلی روبین دو گروه مشاهده شد. به عبارت دیگر، سطح بیلی روبین گروه دارونما بالاتر بود. اما پس از گذشت ۴۸ و ۷۲ ساعت، اختلاف آماری معناداری بین سطح بیلی روبین نوزادان دو گروه مشاهده نشد. پژوهشگران در این مطالعه چنین نتیجه گرفتند که فنوباریتال هیچ جایگاهی در درمان زردی نوزادان ندارد (۲۶).

در مطالعه‌ای که Trolle در کشور دانمارک انجام داد، تعداد ۸۰۸ نوزاد با وزن بالای ۲۵۰۰ گرم به یکی از سه روش زیر تحت درمان با فنوباریتال قرار گرفتند: تجویز به زن باردار، تجویز به نوزاد، و تجویز به هر دو. نتایج مطالعه نشان داد که تجویز فنوباریتال در حالت سوم یعنی توسط مادر و نوزاد (تجویز خوراکی ۵۰-۱۰۰ میلی گرم فنوباریتون به صورت روزانه، دست کم برای مدت سه روز قبل از وضع حمل و ۷-۱۰ بار تزریق عضلانی ۵ میلی گرم فنوباریتون در طی سه روز اول تولد به نوزاد) بسیار موثر بوده و سطح بیلی روبین را به میزان ۹۴ درصد در نوزادان دارای سطح بیلی روبین ۱۳ میلی گرم یا بیشتر در هر ۱۰۰ میلی لیتر کاهش می دهد (۲۷).

در یک کارآزمایی بالینی دو سو کور تصادفی کنترل شده با دارونما که در کشور هند و با هدف ارزیابی اثربخشی تجویز خوراکی فنوباریتال در کاهش میزان هایپر بیلی روبینمی در نوزادان ترم در معرض خطر (نوزادان دارای سطح بالای بیلی روبین در خون بند ناف) صورت گرفت، تعداد ۷۵ نوزاد دارای بیلی روبین بند ناف بیشتر یا مساوی ۲/۵ mg/dL به طور تصادفی تحت درمان با فنوباریتال (۳۷ نوزاد) یا دارونما (۳۸ نوزاد) قرار گرفتند. تجویز فنوباریتال با دوز ۵ mg/kg/day به صورت

خوراکی ظرف ۱۲ ساعت پس از تولد شروع و برای یک دوره سه روزه ادامه یافت. نوزادان تا روز هفتم تولد پیگیری شدند. در این مطالعه سطح بیلی روبین توتال بالاتر از 13 mg/dL به عنوان هایپر بیلی روبینمی اولیه در نظر گرفته شد. بر اساس نتایج این مطالعه، اختلاف آماری معناداری بین میزان بروز هایپر بیلی روبینمی در گروه فنوباریتال و دارونما مشاهده نشد ($16/2$ درصد در برابر $34/3$ درصد). اما میزان بیلی روبین توتال اندازه گیری شده پس از گذشت 12 ± 72 ساعت از شروع درمان، در گروه فنوباریتال به طور معناداری کمتر از گروه دارونما بود (به ترتیب: $10 \pm 3/7 \text{ mg/dL}$ مقابل $12/3 \pm 3/3 \text{ mg/dL}$ ؛ اختلاف میانیگین: $2/3 \text{ mg/dL}$ ؛ $P=0/018$). اختلاف آماری معناداری بین دو گروه در خصوص نیاز به درمان مشاهده نشد. عارضه مهمی به دنبال تجویز فنوباریتال گزارش نشد. یافته های این مطالعه نشان داد که تجویز پروفیلاکتیک فنوباریتال، در کاهش میزان بروز هایپر بیلی روبینمی در نوزادان ترم در معرض خطر کمک کننده نیست (۲۸).

در یک کارآزمایی بالینی دیگر تعداد ۴۳ نوزاد پره ترم به چهار گروه تقسیم شده و ساعاتی پس از تولد (به طور متوسط: $2/2$ ساعت)، تحت درمان با یک دوز واحد فنوباریتال به میزان ۰، ۴، ۸ یا ۱۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن قرار گرفتند. نتایج مطالعه نشان داد که تنها در گروه تحت درمان با دوز 12 mg/kg فنوباریتال، میزان کاهش بیلی روبین توتال سرم به طور معناداری افزایش یافته بود. البته این وضعیت تا پایان روز هفتم تولد تداوم نداشت. در هیچ مقطع زمانی مورد ارزیابی، هیچ اختلاف آماری معناداری بین دریافت کنندگان دوز 4 mg/kg و 8 mg/kg فنوباریتال با گروه شاهد مشاهده نشد (۲۹).

نتایج مطالعه صورت گرفته بر روی ۸۳ نوزاد مبتلا به زردی که ۴۱ نفر از آنها تحت درمان با فنوباریتون قرار گرفته بودند، نشان داد که ۴۸ ساعت پس از شروع درمان، میانگین سطح بیلی روبین سرم نوزادان با وزن طبیعی تحت درمان با فنوباریتون به طور معناداری کمتر از گروه شاهد بود. در ۶ مورد از ۳۲ نوزاد گروه کنترل که دارای وزن طبیعی بودند، نیاز به تعویض خون وجود داشت. این در

حالی بود که هیچ یک از ۲۸ نوزاد دارای وزن طبیعی تحت درمان با فنوباریتال نیاز به تعویض خون پیدا نکردند. اما اختلاف آماری معناداری بین میانگین سطح بیلی روبین سرم و میزان نیاز به تعویض خون نوزادان با وزن کم هنگام تولد دو گروه مشاهده نشد (۳۰).

در یک مطالعه که دانشکده پزشکی هاروارد بر روی ۲۴۶ نوزاد با وزن تولد کمتر از ۱۷۵۰ گرم که در طی ۱۲ ساعت اول تولد ایتوبه شده و تحت ونتیلاسیون مکانیکی قرار گرفته بودند، صورت گرفت، نوزادان به صورت تصادفی به دو گروه دریافت کننده دارونما یا فنوباریتال تزریقی (مجموعاً ۱۰ دوز هر ۱۲ ساعت یک بار؛ دوز اولیه ۱۰ mg/kg و الباقی ۲/۵ mg/kg) تقسیم شدند. میزان وقوع هایپر بیلی روبینمی (میزان بیلی روبین توتال بیشتر از ۱۰ میلی گرم درصد در روز ۷-۵) در نوزادان تحت درمان با فنوباریتال (۱۲۸ نوزاد)، ۷ درصد و نوزادان تحت درمان با دارونما (۱۱۸ نوزاد)، ۱۳/۶ درصد بود. میانگین مدت زمان فتوتراپی در نوزادان دریافت کننده فنوباریتال و دارونما یکسان بود (به ترتیب: ۲/۶ ± ۵/۷ روز در مقابل ۲/۴ ± ۶/۳ روز). میزان تعویض خون در گروه دارونما بیش از دو برابر گروه فنوباریتال بود (۳/۶ درصد در مقابل ۱/۶ درصد) (۳۱).

نتایج یک مطالعه دیگر که در دانشگاه گلاسکو صورت گرفت، نشان داد که تجویز عضلانی فنوباریتال با دوز ۸ mg/kg/day دو بار در روز در طی ۲۴ ساعت اول تولد نوزادان پره ترم (سن بارداری کمتر یا مساوی ۳۶ هفته) موجب کاهش معنادار سطح بیلی روبین سرم در مقایسه با گروه کنترل می شود (۳۲).

فصل سوم

نوع پژوهش

جامعه پژوهش

واحد پژوهش

متغیرها

روش انتخاب نمونه

روش اجرای پژوهش

روش تجزیه و تحلیل

ملاحظات اخلاقی

۱-۳. نوع پژوهش

پژوهش اخیر یک کارآزمایی بالینی با شاهد‌های همزمان تصادفی شده (Randomized Controlled Clinical Trial) بود.

۲-۳. جامعه پژوهش

کلیه نوزادان ترم ۳ تا ۵ روزه مبتلا به زردی غیر مستقیم غیر همولیتیک (Hb,Retic count,G⁶PD, Direct coombs,BGRH(N,M),) با سطح خونی بیلی روبین آنها در محدوده ۱۷-۲۰ mg/dL که برای فتوتراپی در بخش نوزادان مرکز آموزشی- درمانی قدس شهر قزوین بستری می شدند، جامعه پژوهش را تشکیل می دادند.

۳-۳. جدول متغیرها

عنوان متغیر	مستقل	وابسته	کمی		کیفی		متغیر زمینه ای
			پیوسته	گسسته	اسمی	رتبه ای	
سن بارداری			✓				✓
وزن هنگام تولد			✓				✓
سن نوزاد			✓				✓
جنس					✓		✓
میزان تغییرات روزانه بیلیروبین توتال		✓	✓				
سطح بیلیروبین توتال اولیه		✓					✓
دوز فنوباربیتال	✓		✓				
مدت بستری در بیمارستان		✓		✓			
عود زردی که منجر به بستری مجدد شود		✓			✓		

۴-۳. روش انتخاب و حجم نمونه

نمونه‌گیری از بین نوزادان ترم ۳ تا ۵ روزه مبتلا به زردی غیر مستقیم غیر همولیتیک به روش نمونه‌گیری غیر احتمالی از نوع آسان یا اتفاقی (Accidental or Convenience Sampling) صورت گرفت. در مرحله بعد، نوزادان منتخب، به روش تصادفی منظم (Systematic Random Sampling) به سه گروه تقسیم شدند.

حجم نمونه بر اساس فرمول زیر و با معیارهای مندرج در ذیل آن برای هر گروه محاسبه شد:

$$n = \frac{(z_1 - \alpha/2 + z_1 - \beta)^2 \Delta^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2} = 30$$

$$\Delta = 3.5$$

$$\mu_1 = 10$$

$$\mu_2 = 12.3$$

$$\alpha = 0.05$$

$$1 - \beta = 90\%$$

لازم به ذکر است که حداقل حجم نمونه لازم برای شرکت در مطالعه با استفاده از فرمول فوق، در هر گروه ۳۰ نفر تعیین شد.

۵-۳. ابزار جمع‌آوری اطلاعات

اطلاعات لازم برای اجرای این پژوهش با استفاده از یک چک لیست که شامل سوالاتی در خصوص اطلاعات دموگرافیک، میزان تغییرات بیلی‌روبین در مدت درمان، طول مدت بستری و عوارض ناشی از مصرف دارو بود (مراجعه شود به بخش ۵-۵)، جمع‌آوری شد. همچنین، کلیه نمونه‌ها تا ۲ هفته بعد از ترخیص، پیگیری می‌شدند و موارد عود زردی که منتج به بستری مجدد می‌شد، ثبت می‌گردید.

۳-۶. روش اجرای پژوهش

پس از فراهم شدن مقدمات اجرای طرح، کلیه نوزادان ترم ۳ تا ۵ روزه با زردی غیر مستقیم غیر همولیتیک که در بخش نوزادان مرکز آموزشی درمانی قدس قزوین بستری می‌شدند، تا رسیدن به حجم نمونه مورد نظر وارد مطالعه شده و به صورت تصادفی منظم در سه گروه طبقه‌بندی می‌شدند: (۱) گروه اول قرص فنوباریتال را با دوز 10 mg/Kg تا سقف 30 mg در روز اول و نصف این دوز (تا سقف 15 mg) در روزهای بعد تا زمان درمان زردی دریافت می‌کردند. (۲) گروه دوم در تمام طول مدت بستری، قرص فنوباریتال را با دوز روزانه $3/5 \text{ mg}$ تا زمان درمان زردی دریافت می‌کردند. (۳) گروه سوم این دارو را اصلاً دریافت نمی‌کردند.

نمونه‌های هر سه گروه، به صورت یکسان تحت فتوترابی با دستگاه‌های فتوترابی یکسان و مشابه ۱۲ لامپه قرار می‌گرفتند. میزان تغییرات بیلی‌روبین، مدت بستری نوزاد و میزان عود زردی تا ۲ هفته بعد از ترخیص، که منتج به بستری مجدد نوزاد در بیمارستان می‌شد، در هر سه گروه ثبت شده و با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-۲۲ و با توجه به اهداف طرح، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

۳-۷. شرایط نمونه‌ها

معیارهای ورود به مطالعه:

کلیه نوزادان ۳ تا ۵ روزه ترم (سن بارداری بیشتر یا مساوی ۳۷ هفته)، با وزن بیشتر یا مساوی ۲۵۰۰ گرم، که مبتلا به زردی غیر مستقیم غیر همولیتیک بوده و سطح خونی بیلی‌روبین آنها در محدوده $17-20 \text{ mg/dL}$ بود و جهت انجام فتوترابی در بخش نوزادان مرکز آموزشی-درمانی قدس شهر قزوین بستری شده بودند، در صورت رضایت والدین، وارد مطالعه می‌شدند.

معیارهای خروج از مطالعه:

نوزادان در صورت وجود یکی از موارد زیر از مطالعه خارج می‌شدند:

- وجود همولیز به هر علت

- اختلالات متابولیک و اندوکراین
- اختلالات ژنتیک و کروموزومی
- سپسیس
- انجام تعویض خون
- انجام هر گونه درمان دارویی، سستی یا فتوترابی قبلی
- کمبود ویتامین K یا خونریزی در نوزادان
- سابقه دریافت ویتامین K توسط مادر در حین بارداری

۳-۸. روش تجزیه و تحلیل

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS ۲۲ و با کمک آزمون ANOVA (در موارد نرمال بودن توزیع داده‌ها) یا کروسکال والیس (در موارد توزیع غیر نرمال داده‌ها) و Repeated Measure ANOVA مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. لازم به ذکر است که برای تعیین نرمال بودن مقادیر متغیرهای مختلف از آزمون Kolmogorov-Smirnov Test استفاده شد.

۳-۹. ملاحظات اخلاقی

هیچگونه اجباری برای شرکت بیماران در این پژوهش وجود نداشت. قبل از نمونه‌گیری، به کلیه والدین نوزادان در مورد اهداف مطالعه توضیحات لازم داده می‌شد و از آن‌ها رضایت آگاهانه اخذ می‌شد. استفاده از داروی فنوباربیتال خوراکی در محدوده مجاز و مطمئن بوده که باعث هیچ آسیبی به نوزادان نمی‌گردید. کلیه اطلاعات مربوطه به بیماران نیز نزد پژوهشگر محفوظ بود.

لازم به ذکر است که این مطالعه، با شماره IR.QUMS.REC.۱۳۹۴،۱۴۰ مورخه ۹۴/۷/۸ در کمیته اخلاق پزشکی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین تصویب گردیده و با شماره IRCT۲۰۱۶۰۵۲۶۲۸۰۹۰N۱ در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران ثبت گردیده است.

فصل چهارم

نتایج

جداول و نمودارها

۴-۱. نتایج

در این پژوهش، در مجموع تعداد ۹۰ نوزاد مبتلا به هیپربیلی روبینمی غیر کونژوکه در قالب سه گروه مورد مطالعه قرار گرفتند. ۵۵/۶ درصد (۵۰ نفر) از نوزادان مطالعه دختر و ۴۴/۴ درصد (۴۰ نفر) پسر بودند. اختلاف آماری معناداری بین توزیع جنسی نوزادان در سه گروه مورد مطالعه وجود نداشت (جدول ۱-۴؛ $P=0/487$).

میانگین سن نوزادان مورد مطالعه $4/52 \pm 0/72$ روز بود (میان: ۵ روز؛ حداقل: ۳ روز و حداکثر: ۵ روز). بر اساس نتایج آزمون کروسکال والیس، اختلاف آماری معناداری بین میانگین سن نوزادان سه گروه وجود نداشت (جدول ۲-۴؛ $P=0/235$).

میانگین وزن هنگام تولد نوزادان مورد مطالعه $3120/2 \pm 231/4$ گرم بود (حداقل: ۲۷۰۰ گرم و حداکثر: ۳۹۰۰ گرم). بر اساس نتایج آزمون کروسکال والیس، اختلاف آماری معناداری بین میانگین وزن نوزادان سه گروه وجود نداشت (جدول ۳-۴؛ $P=0/075$).

میانگین سن بارداری در زمان تولد نوزادان مورد مطالعه $37/9 \pm 0/6$ هفته بود (حداقل: ۳۷ هفته و حداکثر: ۳۹ هفته). اختلاف آماری معناداری بین میانگین سن بارداری در زمان تولد نوزادان سه گروه وجود نداشت (جدول ۴-۴؛ $P=0/764$).

در جدول ۵-۴ میانگین سطح بیلی روبین نوزادان در طی دوره ارزیابی به تفکیک گروه بندی آنها نشان داده شده است.

بر اساس نتایج آزمون Repeated Measure ANOVA، که به تفکیک سه روز انجام شده، بین دو گروه دریافت کننده فنوباریتال اختلاف آماری معناداری وجود ندارد ($P=1$) اما بین گروه شاهد و دو گروه دریافت کننده فنوباریتال اختلاف آماری معناداری وجود دارد ($P=0/011$). (نمودار ۱-۴؛)

بر اساس نتایج آزمون Post Hoc که به تفکیک، هر گروه با گروه دیگر مقایسه شده نیز نشان می دهد که بین دو گروه مورد با دریافت دوزهای متفاوت فنوباریتال اختلاف آماری معناداری وجود

ندارد ($P=1$) اما ارتباط آماری معناداری بین گروه دریافت کننده و عدم دریافت فنوباریتال وجود دارد ($P=0/010$ و $P=0/008$) جدول ۷-۴.

همچنین بر اساس نتایج آزمون Tests of within-subject contrast که تداخل درمان با فنوباریتال در گروهها مورد سنجش قرار گرفته اختلاف آماری معناداری بدست آمد. ($p=0/049$) در آزمون Test of between-subject effects که هر سه گروه به تفکیک سه روز مقایسه شدند ارتباط آماری معناداری بین دریافت فنوباریتال با سطح بیلروبین مشاهده شد. ($p=0/011$) میانگین مدت زمان بستری این نوزادان، $0/23 \pm 2/94$ روز بود. اختلاف آماری معناداری بین میانگین مدت زمان بستری نوزادان سه گروه مشاهده نشد (جدول ۶-۴؛ $P=0/231$). تنها یکی از نوزادان مورد مطالعه که تحت درمان با دوز 10 mg/Kg فنوباریتال قرار داشت، مجدداً در بیمارستان بستری شد.

جدول ۴-۲

جدول ۴-۱. توزیع فراوانی جنسی نوزادان مبتلا به هیپر بیلی روبینمی غیر کونژوکه به تفکیک گروه بندی آنها

مجموع	جنس		گروه بندی بیماران (بر اساس دوز فنوباربیتال دریافتی)
	دختر	پسر	
۱۰۰ (۳۰)	۶۰ (۱۸)	۴۰ (۱۲)*	اول (۱۰ mg/kg/day)
۱۰۰ (۳۰)	۶۰ (۱۸)	۴۰ (۱۲)	دوم (۳/۵ mg/day)
۱۰۰ (۳۰)	۴۶/۷ (۱۴)	۵۳/۳ (۱۶)	سوم (عدم دریافت)
۱۰۰ (۹۰)	۵۵/۶ (۶۰)	۴۴/۴ (۴۰)	مجموع

P= ۰/۴۸۷

*. اعداد داخل و خارج پرانتز به ترتیب بیانگر تعداد و درصد می باشند.

جدول ۴-۲. مقایسه میانگین سن نوزادان مبتلا به هیپر بیلی روبینمی غیر کونژوکه به تفکیک گروه بندی آنها

P-Value	سن (روز)			گروه بندی بیماران (بر اساس دوز فنوباربیتال دریافتی)
	حداکثر	حداقل	انحراف معیار \pm میانگین	
۰/۲۳۵	۵	۳	$۴/۴۷ \pm ۰/۷۸$	اول (۱۰ mg/kg/day)
	۵	۳	$۴/۷۰ \pm ۰/۶۰$	دوم (۳/۵ mg/day)
	۵	۳	$۴/۴۰ \pm ۰/۷۷$	سوم (عدم دریافت)
	۵	۳	$۴/۵۲ \pm ۰/۷۲$	مجموع

جدول ۳-۴. مقایسه میانگین وزن هنگام تولد نوزادان مبتلا به هیپربیلی روبینمی غیر کونژوکه به تفکیک گروه‌بندی آنها

P-Value	وزن هنگام تولد نوزادان (گرم)			گروه‌بندی بیماران (بر اساس دوز فنوباریتال دریافتی)
	حداکثر	حداقل	انحراف معیار \pm میانگین	
۰/۰۷۵	۳۸۰۰	۲۷۰۰	$3060 \pm 192/3$	اول (۱۰ mg/kg/day)
	۳۷۵۰	۲۷۰۰	$3169 \pm 214/4$	دوم (۳/۵ mg/day)
	۳۹۰۰	۲۷۰۰	$3133/3 \pm 273/7$	سوم (عدم دریافت)
	۳۹۰۰	۲۷۰۰	$3120/2 \pm 231/4$	مجموع

جدول ۴-۴. مقایسه میانگین سن بارداری در هنگام تولد نوزادان مبتلا به هیپربیلی روبینمی غیر کونژوکه به تفکیک گروه‌بندی آنها

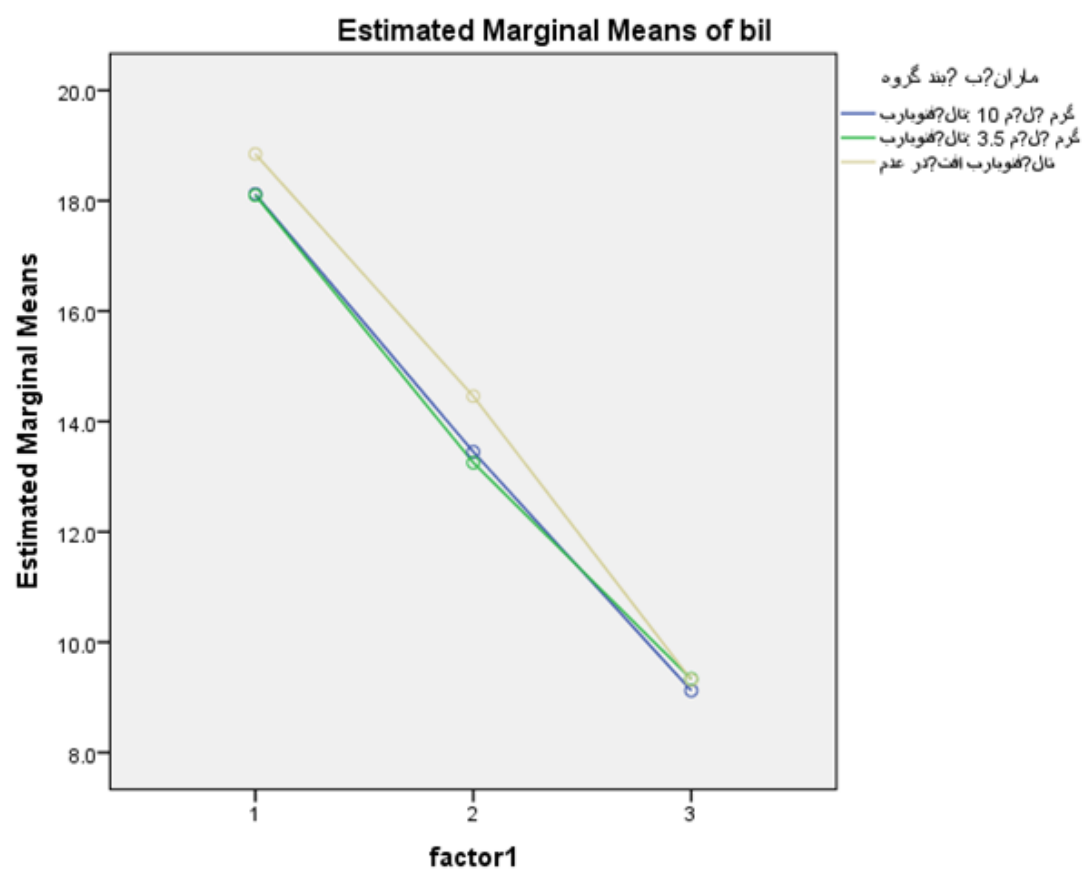
P-Value	سن بارداری در هنگام تولد (هفته)			گروه‌بندی بیماران (بر اساس دوز فنوباریتال دریافتی)
	حداکثر	حداقل	انحراف معیار \pm میانگین	
۰/۷۶۴	۳۹	۳۷	$37/9 \pm 0/6$	اول (۱۰ mg/kg/day)
	۳۹	۳۷	$37/8 \pm 0/6$	دوم (۳/۵ mg/day)
	۳۹	۳۷	$37/9 \pm 0/5$	سوم (عدم دریافت)
	۳۹	۳۷	$37/9 \pm 0/6$	مجموع

جدول ۵-۴. مقایسه میانگین سطح بیلی روبین نوزادان مبتلا به هیپر بیلی روبینمی غیر کونژوکه در طی دوره ارزیابی به تفکیک گروه بندی آنها

P-Value	گروه بندی بیماران (بر اساس دوز فنوباربیتال دریافتی)			سطح بیلی روبین نوزادان
	سوم (عدم دریافت)	دوم (۳/۵ mg/day)	اول (۱۰ mg/kg/day)	
۰/۰۱۵	۱۸/۸۵ ± ۱/۰۳	۱۸/۱۰ ± ۰/۸۲	۱۸/۱۲ ± ۰/۸۹	۲۴ ساعت
۰/۱۰۳	۱۴/۴۶ ± ۲/۰۱	۱۳/۲۵ ± ۱/۳۸	۱۳/۴۵ ± ۱/۴۱	۴۸ ساعت
۰/۶۸۲	۹/۳۲ ± ۱/۲۳	۹/۳۳ ± ۰/۶۲	۹/۱۲ ± ۱/۰۸	۷۲ ساعت

جدول ۶-۴. مقایسه میانگین طول مدت بستری نوزادان مبتلا به هیپر بیلی روبینمی غیر کونژوکه به تفکیک گروه بندی آنها

P-Value	طول مدت بستری نوزادان (روز)			گروه بندی بیماران (بر اساس دوز فنوباربیتال دریافتی)
	حداکثر	حداقل	انحراف معیار ± میانگین	
۰/۲۳۱	۳	۲	۲/۹۰ ± ۰/۳۱	اول (۱۰ mg/kg/day)
	۳	۳	۳ ± ۰/۰۰	دوم (۳/۵ mg/day)
	۳	۲	۲/۹۳ ± ۰/۲۵	سوم (عدم دریافت)
	۳	۲	۲/۹۴ ± ۰/۲۳	مجموع



نمودار ۱-۴.

جدول ۷-۴

گروه بندی بیماران	گروه بندی بیماران	pv
۱۰mg/kg فنوبار بیتال	۳,۵mg فنوبار بیتال	.۹۹۳
	عدم دریافت فنوبار بیتال	.۰۱۰
۳,۵mg فنوبار بیتال	۱۰mg/kg فنوبار بیتال	.۹۹۳
	عدم دریافت فنوبار بیتال	.۰۰۸
عدم دریافت فنوبار بیتال	۱۰mg/kg فنوبار بیتال	.۰۱۰
	۳,۵mg فنوبار بیتال	.۰۰۸

فصل پنجم

بحث و نتیجه گیری

پیشنهادهات

چکیده انگلیسی

منابع

نمونه پرسشنامه

۱-۵. بحث و نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تجویز فنوباربیتال با دوز ۳/۵ mg یا ۱۰ mg/Kg، اگر چه تاثیری بر روی طول مدت بستری نوزادان مبتلا به زردی غیر مستقیم غیر همولیتیک ندارد، اما موجب کاهش معنادار سطح بیلی‌روبین توتال این گروه از نوزادان می‌شود. به علاوه، در این مطالعه اختلاف آماری معناداری بین تاثیر دوزهای مختلف فنوباربیتال مشاهده نشد. این یافته‌ها هر دو فرضیه این مطالعه را در خصوص وجود ارتباط مستقیم بین دریافت فنوباربیتال و دوز آن با روند تغییر و کاهش سطح بیلی‌روبین نوزادان در مدت بستری و همچنین وجود ارتباط معکوس بین دریافت فنوباربیتال و دوز آن با طول مدت بستری نوزادان رد کرد.

اگر چه زردی شایع‌ترین علت بستری مجدد نوزادان در بیمارستان می‌باشد و هایپر بیلی‌روبینمی می‌تواند با عوارض بسیار مهم و جدی، به ویژه اثرات توکسیک بر مغز، همراه باشد، اما خوشبختانه با توجه به در دسترس و موثر بودن فتوتراپی، میزان نیاز به تعویض خون در نوزادان مبتلا به هایپر بیلی‌روبینمی غیر کونژوکه کاهش یافته است. با این وجود، به دلیل عوارض فتوتراپی، محدودیت امکان بستری نوزادان در بیمارستان به دلیل کمبود تخت، مشکلات اقتصادی خانواده‌ها و افزایش بار هزینه بر بیمارستان، پیدا کردن یک جایگزین و یا داروی کمکی که با تسریع روند درمان نوزادان، موجب کاهش مدت بستری آنها شود، از اهمیت بسزایی برخوردار است.

در دهه ۱۹۶۰ تا ۱۹۸۰ که استفاده از فتوتراپی چندان رایج نبوده است و میزان بروز کرن ایکتروس بسیار بالا بوده است، مطالعات متعددی در خصوص تاثیر استفاده از فنوباربیتال در کاهش میزان بروز و یا شدت زردی در نوزدان دارای وزن کم هنگام تولد و یا در معرض خطر صورت گرفته است (۲۴-۳۳). نتایج این مطالعات نشان می‌دهد که درمان با فنوباربیتال در صورتی که بلافاصله بعد از تولد شروع شود، موجب کاهش سطح بیلی‌روبین می‌شود. با بهبود وضعیت مراقبت‌های ویژه و استفاده روتین از دستگاه‌های فتوتراپی، بروز کرن ایکتروس در نوزادان با وزن کم هنگام تولد تقریباً

به صفر رسیده و در نتیجه تمایل به استفاده از فنوباریتال نیز کاهش یافت. در طی سال‌های اخیر، مطالعات اندکی در زمینه تاثیر استفاده از این دارو در روند مدیریت نوزادان مبتلا به هایپر بیلی روبینمی غیر کونژوکه صورت گرفته است، که در اینجا به مقایسه نتایج این مطالعات با یافته‌های مطالعه حاضر می‌پردازیم.

همانطوری که پیش از این ذکر شد، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تجویز فنوباریتال با دوز mg ۳/۵ یا mg/Kg ۱۰، موجب کاهش معنادار سطح بیلی روبین توتال نوزادان مبتلا به زردی غیر مستقیم غیر همولیتیک شد. این یافته، با نتایج بسیار از مطالعات صورت گرفته در این زمینه همخوانی دارد. نتایج چند مطالعه دیگر صورت گرفته در ایران، از جمله مطالعه پاشاپور و همکارانش نشان داد که درمان توام فنوباریتال خوراکی با دوز mg/Kg ۳ و فتوترپی موجب کاهش معنادار در سطح بیلی-روبین سرم نوزادان مبتلا به هایپر بیلی روبینمی غیر همولیتیک می‌شود (۱۸).

همچنین، نتایج مطالعه صورت گرفته در دانشگاه علوم پزشکی اردبیل نشان داد که تجویز یک دوز فنوباریتال خوراکی به میزان mg/kg ۵ در کنار فتوترپی، موجب کاهش معنادار میانگین سطح بیلی-روبین نوزادان در مقایسه با نوزادان دریافت کننده کلوفیبرات شده بود (۱۹).

نتایج مطالعه دیگری که در دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد صورت گرفت، نیز نشان داد که با افزودن یک دوز فنوباریتال خوراکی به میزان mg/kg ۵ به درمان معمول فتوترپی، میانگین سطح بیلی روبین توتال نوزادان، در تمامی مقاطع زمانی اندازه‌گیری پس از شروع درمان (۱۲، ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از شروع درمان)، پایین‌تر از نوزادانی بود که صرفاً تحت درمان معمول فتوترپی قرار گرفته بودند (۲۰).

یافته‌های مطالعه صورت گرفته توسط کابالرو و همکارانش نیز نشان داد که تجویز فنوباریتال و کلوفیبرات در کنار فتوترپی موجب کاهش معنادار سطح بیلی روبین در مقایسه با گروه دارونما می‌شد (۲۲).

نتایج مشابهی در مطالعات صورت گرفته توسط Vest و همکاران (۲۴)، Levin و همکاران در انگلستان (۲۶)، Sinniah و همکاران در مالزی (۳۰) و Carswell و همکاران در دانشگاه گلاسکو گزارش شد.

بر خلاف مطالعه حاضر، نتایج یک مطالعه صورت گرفته در کشور هند نشان داد که تجویز فنوباریتال با دوز ۵ mg/kg/day به صورت خوراکی ظرف ۱۲ ساعت پس از تولد و ادامه آن برای یک دوره سه روزه تاثیر معناداری بر میزان بروز هایپر بیلی روبینمی نداشت (۲۸). نتایج کارآزمایی بالینی صورت گرفته در شهر لندن نیز نشان داد که فنوباریتال هیچ جایگاهی در درمان زردی نوزادان ندارد (۲۶).

کمبود آنزیم اوریدین دی فسفات گلوکورونیل ترانسفراز در کبد نوزادان شایع ترین علت بالا رفتن بیلی روبین نوزادان می باشد (۳۴). فنوباریتال موجب افزایش این آنزیم در کبد می شود. باید توجه داشت که جذب خوراکی فنوباریتال کامل بوده و حداکثر غلظت پلاسمایی با یک دوز، بعد از چند ساعت دیده می شود (۳۵). فتوترابی که درمان روتین هایپر بیلی روبینمی است، از طریق پوست توسط فتوایزومراسیون و فنوباریتال توسط فعال نمودن آنزیم کبدی موجب کاهش بیلی روبین خون می شوند (۳۶). به نظر می رسد ترکیب این دو با هم، تاثیر مضاعفی در درمان هایپر بیلی روبینمی نوزادان داشته باشد. این موضوع می تواند توجه کننده کاهش معنادار بیلی روبین در گروه تحت درمان با فنوباریتال باشد.

بر خلاف فرضیه مطالعه، نتایج مطالعه حاکی از عدم وجود اختلاف آماری معناداری بین تاثیر دوزهای مختلف فنوباریتال بر روی سطح بیلی روبین سرم نوزادان بود.

مطالعات محدودی بر روی تاثیر دوزهای مختلف این دارو صورت گرفته است. نتایج کارآزمایی بالینی صورت گرفته توسط Wallin و همکاران نشان داد که تنها تجویز دوز واحد فنوباریتال به میزان ۱۲ mg/kg موجب کاهش بیلی روبین توتال سرم شده بود. در این مطالعه، هیچ اختلاف آماری

معناداری بین دریافت کنندگان دوز ۴ mg/kg و ۸ mg/kg فنوباریتال با گروه شاهد مشاهده نشد (۲۹). بر اساس نتایج کارآزمایی بالینی صورت گرفته در شهر لندن، پس از گذشت ۴۸ و ۷۲ ساعت، اختلاف آماری معناداری بین سطح بیلی‌روبین نوزادان دریافت کننده دوزهای مختلف فنوباریتال (نوزادان با وزن بالای ۲/۵ کیلوگرم، هر ۸ ساعت ۵ میلی‌گرم، نوزادان با وزن بین ۱/۷-۲/۵ کیلوگرم، هر ۱۲ ساعت ۵ میلی‌گرم و نوزادان زیر ۱/۷ کیلوگرم، روزانه ۵ میلی‌گرم) و دارونما مشاهده نشد (۲۶).

بر خلاف فرضیه ما، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تجویز فنوباریتال با دوز ۳/۵ mg یا mg/Kg ۱۰، تاثیری بر روی طول مدت بستری نوزادان مبتلا به زردی غیر مستقیم غیر همولیتیک ندارد. در مطالعه پاشاپور و همکارانش که با هدف مقایسه اثر درمانی فنوباریتال و فتوتراپی در درمان هیپر بیلی-روبینمی غیر همولیتیک نوزادان ترم صورت گرفت، نیز تفاوت معنی‌داری بین روزهای بستری گروه مورد و شاهد مشاهده نشد (۱۸). اما یافته‌های مطالعه صورت گرفته در دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد که به منظور ارزیابی و مقایسه تاثیر فنوباریتال و کلوفیرات بر روی نوزادان مبتلا به هایپر بیلی‌روبینمی غیر همولیتیک صورت گرفت، نشان داد که مدت زمان بستری در دو گروه کلوفیرات و فنوباریتال در مقایسه با گروه شاهد کوتاه‌تر بود (۲۰).

دلیل این تفاوت می‌تواند ناشی کوتاه بودن طول مدت بستری بیماران و یا حتی تعیین زمان بستری بر اساس روز و نه ساعت باشد. با توجه به روال ترخیص بیماران در بخش‌ها، در عمل حتی زمانی که نیاز به درمان بعد از ساعت اداری منتفی شود و بیمار قابلیت ترخیص را داشته باشد، ترخیص بیمار به روز بعدی موکول می‌گردد که همین امر می‌تواند مانع آشکار شدن اختلافات احتمالی اندک، اما مهم موجود بین دو گروه شود. اندازه‌گیری طول مدت فتوتراپی بر اساس ساعت می‌تواند راه حلی برای تخمین دقیق تاثیر هر یک از این روش‌های درمانی باشد.

۲-۵. پیشنهادات

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که درمان ترکیبی فنوباربیتال با فتوتراپی موجب تسریع روند کاهش سطح بیلی روبین توتال نوزادان مبتلا به هایپر بیلی روبینمی غیر کونژوکه می شود. به علاوه، استفاده از دوزهای بالاتر فنوباربیتال هیچ ارجحیتی بر دوزهای پایین تر ندارد. از اینرو توصیه می شود که از دوزهای پایین فنوباربیتال برای تسریع در روند کاهش سطح بیلی روبین توتال در این گروه از نوزادان استفاده شود. همچنین توصیه می شود که برای ارزیابی دقیق تاثیر تجویز فنوباربیتال، به جای سنجش طول مدت بستری بیماران، مدت زمان انجام فتوتراپی ارزیابی شود.

۳-۵. چکیده انگلیسی

Title: The effect of Phenobarbital in various doses on the duration of hospitalization in non-hemolytic neonatal jaundice under phototherapy.

Background: Hyperbilirubinemia is a common problem in newborn infants. It can progress to kernicterus in severe forms, unless an intervention is initiated. The objective of this study was to evaluate the role of phenobarbital in the management of unconjugated hyperbilirubinemia in term neonates.

Methods: In this randomized controlled clinical trial, 90 term neonates with indirect hyperbilirubinemia and indication for phototherapy were randomized into three groups: Group I- 10 mg/kg loading dose of phenobarbital on first day followed by 5 mg/kg/day till discharge plus phototherapy (n=30); Group II- 3, 5 mg/day phenobarbital from day 1 till discharge plus phototherapy (n=30); Group III- phototherapy. Total serum bilirubin levels were measured at the beginning, 24 and 48 hours after the initiation of treatment.

Results: The baseline characteristics (sex, age, weight and gestational age) were similar in three groups. The reduction of bilirubin levels in both 10 mg/kg and 3, 5 mg/day phenobarbital groups compared to control group was significant ($P=0.031$ and $P=0.025$, respectively), but there was no significant difference between 10 mg/kg and 3, 5 mg/day phenobarbital groups. Duration of hospitalization did not differ among the three groups ($P=0.231$).

Conclusion: Phenobarbital plus phototherapy results in further decline in total serum bilirubin, but had no effect on the duration of hospitalization. No significant difference between the effects of different doses of phenobarbital was noted.

Keywords: Phenobarbital, Phototherapy, Hyperbilirubinemia.

٤-٥. منابع

١. Hansen TW, Tommarello S. Effect of phenobarbital on bilirubin metabolism in rat brain. *Biol Neonate*. ١٩٩٨; ٧٣(٢): ١٠٦-١١.
٢. Riskin A, Abend-Weinger M, Bader D. How accurate are neonatologists in identifying clinical jaundice in newborns? *Clin Pediatr (Phila)*. ٢٠٠٣; ٤٢(٢): ١٥٣-٨.
٣. Ambalavanan N, Carlo WA. Jaundice and Hyperbilirubinemia in the Newborn. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. ١٩th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; ٢٠١١, ٦٠٣-١٢.
٤. Canadian Paediatric Society. Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (٣٥ or more weeks' gestation) - Summary. *Paediatr Child Health*. ٢٠٠٧; ١٢(٥): ٤٠١-١٨.
٥. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant ٣٥ or more weeks of gestation. *Pediatrics*. ٢٠٠٤; ١١٤(١): ٢٩٧-٣١٦.
٦. *A Merck Manual of patient symptoms Podcast*. Last full review/Revision. December ٢٠٠٩ by Nicholas Jospe, Last Modified October ٢٠١٣.
٧. Janjindamai W, Tansantiwong T. Accuracy of transcutaneous bilirubinometer estimates using BiliCheck in Thai neonates. *J Med Assoc Thai*. ٢٠٠٥; ٨٨(٢): ١٨٧-٩٠.
٨. Hansen TW. Therapeutic approaches to neonatal jaundice: an international survey. *Clin Pediatr (Phila)*. ١٩٩٦; ٣٥(٦): ٣٠٩-١٦.
٩. Cuperus FJ, Hafkamp AM, Hulzebos CV, Verkade HJ. Pharmacological therapies for unconjugated hyperbilirubinemia. *Curr Pharm Des*. ٢٠٠٩; ١٥(٢٥): ٢٩٢٧-٣٨.
١٠. Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. *Pathophysiology & management of the newborn*. ٥th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; ١٩٩٩.
١١. Suresh GK, Martin CL, Soll RF. Metalloporphyrins for treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. ٢٠٠٣; (٢): CD٠٠٤٢٠٧.
١٢. Kappas A, Drummond GS, Munson DP, Marshall JR. Sn-Mesoporphyrin interdiction of severe hyperbilirubinemia in Jehovah's Witness newborns as an alternative to exchange transfusion. *Pediatrics*. ٢٠٠١; ١٠٨(٦): ١٣٧٤-٧.

۱۳. Rübo J, Albrecht K, Lasch P, et al. High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease. *J Pediatr*. ۱۹۹۲; ۱۲۱(۱): ۹۳-۷.
۱۴. Dennery PA. Pharmacological interventions for the treatment of neonatal jaundice. *Semin Neonatol*. ۲۰۰۲; ۷(۲): ۱۱۱-۹.
۱۵. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. ۱۰th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; ۲۰۱۵.
۱۶. Wagner M, Halilbasic E, Marschall HU, et al. CAR and PXR agonists stimulate hepatic bile acid and bilirubin detoxification and elimination pathways in mice. *Hepatology*. ۲۰۰۵; ۴۲(۲): ۴۲۰-۳۰.
۱۷. Jardine LA, Woodgate P. Neonatal jaundice. *Am Fam Physician*. ۲۰۱۲; ۸۵(۸): ۸۲۴-۵.
۱۸. Pashapour N, Maccoei A, Sariyeh G, Akhondi H. The study of a new method in treatment of term newborns with non-hemolytic hyperbilirubinemia. *Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences*. ۲۰۱۰; ۱۸(۱): ۵-۸.
۱۹. Ahadi A, Mirzarahimi M, Ahmadabadi F, Tavasoli A, Parvaneh N. Comparison of the efficacy of Clofibrate with Phenobarbital in decreasing neonatal hyperbilirubinemia. *Iranian Journal of Neonatology*. ۲۰۱۳; ۴(۳): ۱۳-۱۹.
۲۰. Hamidi M, Zamanzad B, Mesripour A. Comparing the effect of clofibrate and phenobarbital on the newborns with hyperbilirubinemia. *EXCLI J*. ۲۰۱۳; ۱۲: ۷۵-۸.
۲۱. Kumar R, Narang A, Kumar P, Garewal G. Phenobarbitone prophylaxis for neonatal jaundice in babies with birth weight ۱۰۰۰-۱۴۹۹ grams. *Indian Pediatr*. ۲۰۰۲; ۳۹(۱۰): ۹۴۵-۵۱.
۲۲. Caballero-Noguéz B, Hernández PS, Rodríguez BJE, Quiróz MM, Flores CI. Chlorifibrate effect associated with phototherapy on bilirubin concentration in newly-born babies. *Rev Mex Pediatr*. ۲۰۰۱; ۶۸ (۵): ۱۷۶-۸۰.
۲۳. Chawla D, Parmar V. Phenobarbitone for prevention and treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Indian Pediatr*. ۲۰۱۰; ۴۷(۵): ۴۰۱-۷.
۲۴. Vest M, Signer E, Weisser K, Olafsson A. A double blind study of the effect of phenobarbitone on neonatal hyperbilirubinaemia and frequency of exchange transfusion. *Acta Paediatr Scand*. ۱۹۷۰; ۵۹(۶): ۶۸۱-۴.
۲۵. Murki S, Dutta S, Narang A, Sarkar U, Garewal G. A randomized, triple-blind, placebo-controlled trial of prophylactic oral phenobarbital to reduce the need for phototherapy in G۶PD-deficient neonates. *J Perinatol*. ۲۰۰۵; ۲۵(۵): ۳۲۵-۳۰.

٢٦. Levin GE, McMullin GP, Mobarak AN. Controlled trial of phenobarbitone in neonatal jaundice. *Arch Dis Child*. ١٩٧٠; ٤٥(٢٣٩): ٩٣-٦.
٢٧. Trolle D. Decrease of total serum-bilirubin concentration in newborn infants after phenobarbitone treatment. *Lancet*. ١٩٦٨; ٢(٧٥٧٠): ٧٠٥-٨.
٢٨. Arya VB, Agarwal R, Paul VK, Deorari AK. Efficacy of oral phenobarbitone in term "at risk" neonates in decreasing neonatal hyperbilirubinemia: a randomized double-blinded, placebo controlled trial. *Indian Pediatr*. ٢٠٠٤; ٤١(٤): ٣٢٧-٣٢.
٢٩. Wallin A, Boréus LO. Phenobarbital prophylaxis for hyperbilirubinemia in preterm infants. A controlled study of bilirubin disappearance and infant behavior. *Acta Paediatr Scand*. ١٩٨٤; ٧٣(٤): ٤٨٨-٩٧.
٣٠. Sinniah D, Tay LK, Dugdale AE. Phenobarbitone in neonatal jaundice. *Arch Dis Child*. ١٩٧١; ٤٦(٢٤٩): ٧١٢-٥.
٣١. Epstein MF, Kuban K, Skoutelli H, et al. Reduced incidence of hyperbilirubinemia in low birthweight babies receiving phenobarbital. *Pediatr Res*. ١٩٨٥; ١٩: ٣٤٠A.
٣٢. Carswell F, Kerr MM, Dunsmore IR. Sequential trial of effect of phenobarbitone on serum bilirubin of preterm infants. *Arch Dis Child*. ١٩٧٢; ٤٧(٢٥٤): ٦٢١-٥.
٣٣. Anwar M, Valdivieso J, Hiatt IM, Hegyi T. The course of hyperbilirubinemia in the very low birth weight infant treated with phenobarbital. *J Perinatol*. ١٩٨٧; ٧(٢): ١٤٥-٨.
٣٤. Dennery P, Seidman DS, Stevenson KS: Neonatal hyperbilirubinemia. *NEJM*. ٢٠٠١; ٣٤٤(٨): ٥٨١-٥٩٠.
٣٥. McNamara JO. Drug effective in the therapy of the epilepsy. Goodman & Gillman: The pharmacologic basis of therapeutics. ١٠th ed. McGraw-hill, London, ٢٠٠١; pp: ٥٣١.
٣٦. Maizels MJ. Jaundice. In origin of Neonatology & Pathophysiology Management of the newborn. ١٥th ed. Edited by Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. Philadelphia: Williams & Wilkins, Philadelphia: Sundays, ٢٠٠٠; pp: ٨٠٨-٨١١.

۵-۵. نمونه پرسشنامه

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی قزوین

عنوان طرح:

تأثیر فنوباریتال در دوزهای متفاوت بر مدت بستری نوزادان ایکتریک غیر همولیتیک تحت فتوترابی

۱. کد پرسشنامه:
۲. جنسیت: دختر ☐ پسر ☐
۳. سن بارداری: هفته
۴. سن بیمار در زمان ورود به مطالعه: روز
۵. وزن هنگام تولد: گرم
۶. گروه خونی مادر: ☐ RH+ ☐ RH- ☐ O ☐ AB ☐ B ☐ A
۷. گروه خونی نوزاد: ☐ RH+ ☐ RH- ☐ O ☐ AB ☐ B ☐ A
۸. آزمایشات مربوط به نوزاد: Hb Retic count..... Direct coombs.....
G6PD Defficient.....
۹. سطح بیلی روبین در زمان ورود به مطالعه (زمان بستری): میلی گرم بر دسی لیتر
۱۰. سطح بیلی روبین در روز اول بعد از بستری: میلی گرم بر دسی لیتر
۱۱. سطح بیلی روبین در روز دوم بعد از بستری: میلی گرم بر دسی لیتر
۱۲. بستری مجدد بیمار به علت افزایش سطح بیلی روبین: ☐ بله ☐ خیر
۱۳. گروه بندی بیماران بر اساس نوع درمان:
☐ گروه اول: فتوترابی + فنوباریتال به میزان ۱۰ mg/kg/day
☐ گروه دوم: فتوترابی + فنوباریتال به میزان ۳/۵ mg/day
☐ گروه سوم: فتوترابی

۶-۵. نمونه فرم رضایت نامه

فرم کلی رضایت نامه آگاهانه

آقای/ خانم محترم

ما از شما دعوت می‌کنیم تا در یک پروژه پژوهشی شرکت نمایید. ما اهمیت بالقوه این پژوهش را باور داریم. با این حال قبل از آنکه شما تصمیم بگیرید در آن شرکت کنید یا خیر، ما نیاز داریم مطمئن شویم که شما فهمیده‌اید اول اینکه ما برای چه این پژوهش را انجام می‌دهیم. دوم اینکه اگر موافقت کنید برای فرد تحت قیمومیت شما چه منافعی در برخواهد داشت. لازم به ذکر است که هیچ هزینه اضافی بابت انجام این پژوهش به شما تحمیل نمی‌گردد. لطفاً این متن را به دقت بخوانید و هر سؤالی که دارید با اطمینان بپرسید و اگر تمایل دارید، با خویشاوندان دوستان یا هر فرد دیگر به بحث و تبادل نظر بپردازید. ما سعی خواهیم کرد تا بهترین توضیح را ارائه دهیم و هر اطلاعات بیشتری که شما بخواهید چه در حال، چه در آینده فراهم آوریم شما مجبور به اخذ یک تصمیم فوری نیستید.

اینجانب به عنوان ولی/ قیم/ وکیل قانونی رضایت قلبی خود را مبنی بر شرکت موکل/ فرد تحت قیمومیت من در این پژوهش به عنوان نمونه اعلام نموده و موارد ذیل مورد تأیید من می‌باشد:

۱. من مطلع هستم که مجریان محترم طرح عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی قزوین می‌باشند و مجری متن اجازه پژوهش را (با امضای معاون پژوهشی دانشگاه) به من نشان دادند.

۲. من مطلع هستم که هدف این تحقیق تأثیر فنوباریتال در دوزهای متفاوت بر مدت بستری نوزادان ایکتریک غیر همولیتیک تحت فتوترابی می‌باشد؛ و مجری روش انجام پژوهش و نحوه انتخاب موکل/ فرد تحت قیمومیت من به عنوان نمونه را در این پژوهش به من شرح دادند. ضمناً به من مهلت داده شد تا نظر خود را پس از مشورت با هر کس که مایل هستم، مبنی بر شرکت با میل خود و کاملاً اختیاری یا عدم شرکت در پژوهش مذکور اعلام نمایم. ضمناً مجری یادآور شدند که در صورت اعلام عدم تمایل به همکاری در این پژوهش رابطه درمانی موکل/ فرد تحت قیمومیت من با مرکز درمانی و پزشک معالج دچار اشکال نخواهد شد و مجری مرا از فهرست درمان‌های موکل/ فرد تحت قیمومیت من در خصوص بیماری موکل/ فرد تحت قیمومیت من مطلع گردانید.

۳. اینجانب می‌دانم که اطلاعات مربوط به موکل/ فرد تحت قیمومیت من اعم از اطلاعات شخصی و آنچه مربوط به بیماری یا روش درمان موکل/ فرد تحت قیمومیت من می‌شود صرفاً نزد محقق ارشد این تحقیق قرار دارد و این محقق به هیچ عنوان اجازه انتشار اطلاعات شخصی موکل/ فرد تحت قیمومیت من را مگر با اجازه کتبی من ندارد و فقط نتایج کلی و گروهی این تحقیق را می‌توانند به صورت مقاله، گزارش و از این قبیل منتشر نمایند.

۴. مجری به من اطمینان داد که کلیه هزینه‌های مربوط به مداخلات (آزمایشاتی که مربوط به اجرای این پژوهش می‌باشد) رایگان می‌باشد و هزینه‌ای از من دریافت نمی‌کند.

چهار مورد متن رضایت نامه و نه نکته مندرج در ذیل، مورد تأیید اینجانب می‌باشد.

امضای نمونه/ ولی

اینجانب پرسنل / عضو هیات علمی دانشگاه رضایت نامه فوق را در اختیار آقای / خانم در تاریخ گذاشته و در تاریخ تحویل اینجانب گردید و به تمام مفاد آن متعهد هستم و خود را ملزم به اجرای مفاد آن می‌دانم و ضمناً متعهد می‌گردم در صورت بروز یا احتمال بروز هر مشکلی برای سوژه / نمونه / بیمار آنچه به صلاح سوژه / نمونه / بیمار باشد، انجام دهم. چهار مورد متن رضایت نامه و نه نکته مندرج در ذیل مورد تأیید اینجانب می‌باشد.

مهر و امضای پژوهشگر مسئول / ارشد

نکات قابل توجه مجری و نمونه / سوژه / بیمار:

نکته اول: مجری موظف است تمام مطالب فوق‌الذکر (معرفی کامل خود، هدف و روش اجرای پژوهش، نحوه انتخاب نمونه، فواید و مضرات انجام پژوهش مذکور، فهرست درمان‌های موجود، توصیه‌های ایمنی بعد از شرکت نمونه در پژوهش، تعیین نحوه پرداخت غرامت، مشخصات و عوارض جانبی دارو، نحوه حمایت درمانی از نمونه، تاریخ اتمام پژوهش) را به زبان ساده و قابل فهم به سوژه / نمونه / بیمار توضیح دهد.

نکته دوم: در صورتی که سوژه / بیمار / نمونه کودک یا عقب مانده ذهنی و یا به هر دلیلی از قوه تشخیص و ادراک ضعیف برخوردار باشند مجری موظف است از ولی / قیم قانونی ایشان و از خود سوژه / بیمار / نمونه‌ها به تناسب سطح درک و قوه تمیز ایشان رضایت نامه آگاهانه جداگانه بگیرد.

نکته سوم: مجری موظف است بر اساس موقعیت و نوع پژوهش رضایت نامه آگاهانه تهیه نماید. ضمناً انجام روش‌های گوناگون تحقیق نباید مغایر با موازین دینی و فرهنگی آزمودنی جامعه باشد.

نکته چهارم: مجری موظف است قبل از ورود نمونه‌ها / بیمار / سوژه‌ها به مطالعه معاینه کامل از آنان انجام داده و نتیجه را در پرونده بیمار ثبت نماید و کلیه اطلاعات کسب شده محرمانه بماند.

نکته پنجم: مجری موظف است کلیه هزینه‌های ناشی از شرکت نمونه‌ها در پژوهش را از محل اعتبارات طرح پرداخت نماید؛ و در صورت بروز هرگونه مشکل اعم از جسمی / روحی ناشی از شرکت نمونه‌ها در پژوهش، مجری موظف به معرفی نمونه‌ها به مراکز درمانی مناسب و هماهنگی با مراکز مربوطه می‌باشد. بدیهی است پرداخت هزینه درمان بیمار به عهده مجری طرح می‌باشد.

نکته ششم: نمونه / بیمار / سوژه موظف است قبل از ورود به مطالعه اطلاعات دقیق از وضعیت‌های خاص و تاریخچه بیمارهای خود به مجری طرح ارایه دهد.

نکته هفتم: نمونه / بیمار / سوژه موظف است بر اساس برنامه ارایه شده توسط مجری با وی همکاری نماید مگر اینکه انصراف خود را از ادامه شرکت در پژوهش به طور قطع اعلام نماید.

نکته هشتم: نمونه / بیمار / سوژه موظف است در صورت بروز هرگونه مشکل ناشی از شرکت در مطالعه، فاکتورهای هزینه شده / در صورتی که نیاز به درمان داشته باشد، صورتحساب درمان را از مرکز درمانی مربوطه تهیه و در اختیار مجری جهت دریافت غرامت قرار دهد.

نکته نهم: نمونه / بیمار / سوژه متعهد می‌گردد پس از اتمام دوره همکاری در پژوهش مذکور مجدداً درخواست غرامت نکند.

❖ توضیحات:

۱. این فرم باید در سه نسخه تهیه شود، نسخه اول در محلی مطمئن بایگانی شود تا دستیابی به آن برای کنترل پایش گران یا کمیته اخلاق پزشکی آسان شود، نسخه دوم آن در اختیار شرکت کننده قرار گیرد و نسخه سوم به پرونده بالینی بیمار ضمیمه گردد.
۲. اثر انگشت سبابه دست راست و در صورت عدم امکان اخذ آن، زیر اثر انگشت اخذ شده توضیح داده شود.
۳. سن قانونی بالای ۱۸ سال می باشد.
۴. عقب ماندگان ذهنی افرادی هستند که نیاز به قیم و سرپرست دارند.
۵. تمامی رضایت نامه ها باید دارای امضاء و اثر انگشت مشخص بیمار مورد مطالعه باشد (در صورتی که بیمار به سن قانونی نرسیده باشد و یا دچار اختلالات ذهنی باشد، رضایت نامه باید توسط ولی یا سرپرست قانونی وی تکمیل گردد).